CSB
Center for Stroke Research Berlin

Kompetenznetz Schlaganfall

Gendermedizin – auch bei der Schlaganfallprophylaxe?

5. Prophylaxe-Seminar des Kompetenznetzes Schlaganfall

Priv.-Doz. Dr. Christian H Nolte

Klinik für Neurologie, Charite
Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB)
christian.nolte@charite.de

5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

Warum könnte es überhaupt Geschlechterunterschiede bei neurologischen Erkrankungen geben?

5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

	Frauen	Männer
Gehirn [gr		
Faserverb im Balken		
Lateralisie Hirnaktivit		figer
Kortikale Dichte		

Σ

Es gibt geschlechtsspezifische

neuroanatomische und -funktionelle

Unterschiede im Gehirn

5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

christian.nolte@charite.de

Oestrogen Rezeptoren

5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

Oestrogen Rezeptoren

höchste Konzentration im

- Stirnlappen
(situationsgerechtes Handeln)
- Hypothalamus
(Temperatur, Hunger, Durst, Blutdruck, Schlaf, Sexualtrieb)
- Amygdala
(Bewertung von Situationen, Entstehung von Angst)

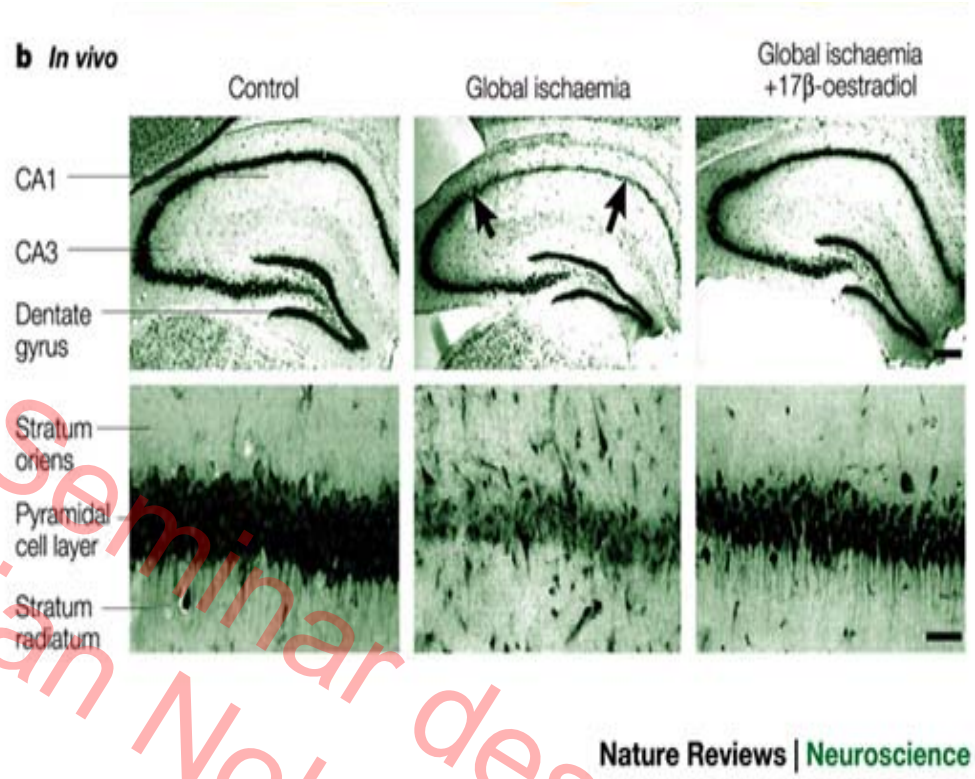
Oestrogen schützt vor neuronalem Zelltod

Zellverlust im Hippocampus (CA1) nach Ischämie

(Vergleich links vs Mitte)

Oestrogenbehandlung über 14 Tage führt zu Neuroprotektion (Rechts)

(zumindest in der männlichen Wüstenrennmaus)



Hippocampus Wüstenrennmaus

5. Prophylaxe-Seminar des KMS
© Christian Nolte

Zelltodmechanismen unterscheiden sich zwischen den Geschlechtern

5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

Table 1. Molecular components of cell death pathways, which are proposed to show sexually dimorphic patterns of expression and/or function

Molecule	*Biologic function in relation to cell death/survival*
AIF[80]	Triggers DNA fragmentation and chromatin condensation
Caspase 3[60,80]	Has a central role in the execution of apoptosis after ischemia
PARP[55]	DNA repair enzyme
Nitric oxide synthase[81]	May produce toxic levels of nitric oxide under ischemic conditions
Glutathione[82]	Involved in DNA synthesis and repair
Akt[83]	Phosphorylation of a variety of proteins (e.g., BAD) associated with apoptosis
Astrocytic aromatase[57]	Induced after ischemic injury and contributes to tissue damage
GFAP[84]	Intermediate filament protein, which maintains astrocyte integrity
Angiotensin II type 2 receptor[85]	Mediates neuronal apoptosis
P450 enzyme[86]	Under ischemic conditions, can produce reactive oxygen species resulting in oxidative stress and cell death

AIF, apoptosis-inducing factors; GFAP, glial fibrillary acidic protein; PARP, poly-ADP ribose polymerase.

Experimentelle Forschung aber wird überwiegend an jungen, männlichen Tieren vorgenommen

Claire L Gibson Review JCBFM 2013

Oestrogene sind neuroprotektiv –

führt das zu einem Effekt beim (ischämischen) Schlaganfall?

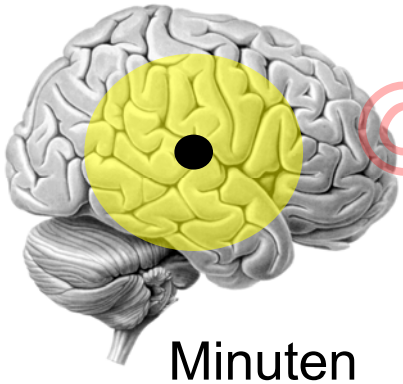
5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

Ischämischer Schlaganfall - Dynamisch

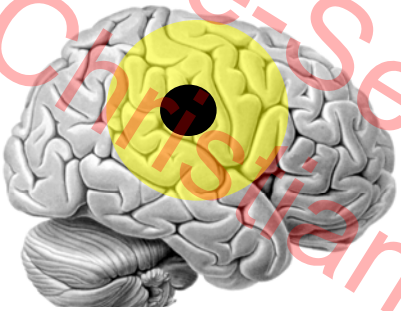
5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

Infarkt
Strukturelle Läsion

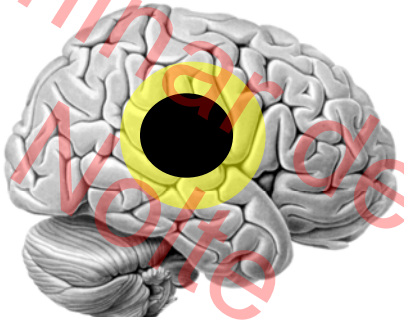
„Penumbra“
Funktionelle Läsion
„rettbares Gewebe“



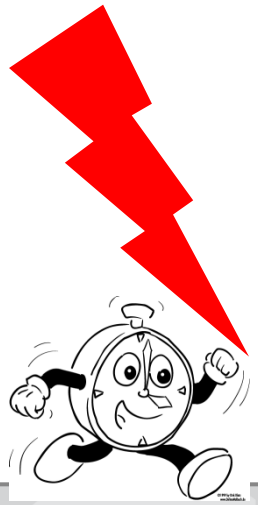
Minuten



wenige Stunden



mehrere Stunden



Zeit

Individueller Verlauf

Tage

christian.nolte@charite.de

5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

- **In Mäusen**
  - haben weibliche Mäuse kleinere Schlaganfallvolumen (als männl.)
  - ovariektomierte (weibl.) Mäuse haben nicht kleinere Volumen (als m.)
  - ovariektomierte (weibl. Mäuse) mit Hormonersatztherapie haben Infarktvolumen ähnlich derer von intakten weibl. Mäusen

Reeves MJ et al. Lancet Neurol 2008

Hormon Therapie Studien beim Schlaganfall

Trial	esults
WEST [55]	o benefit in CHD sk
HERS [54]	gher risk of fatal roke
WHI [57]	gher risk of chemic stroke
WHI estrogen alone [124]	gher risk of chemic stroke

Σ

Hormontherapien waren ohne Vorteil

oder sogar von Nachteil

(hinsichtlich Schlaganfallverhinderung)

5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

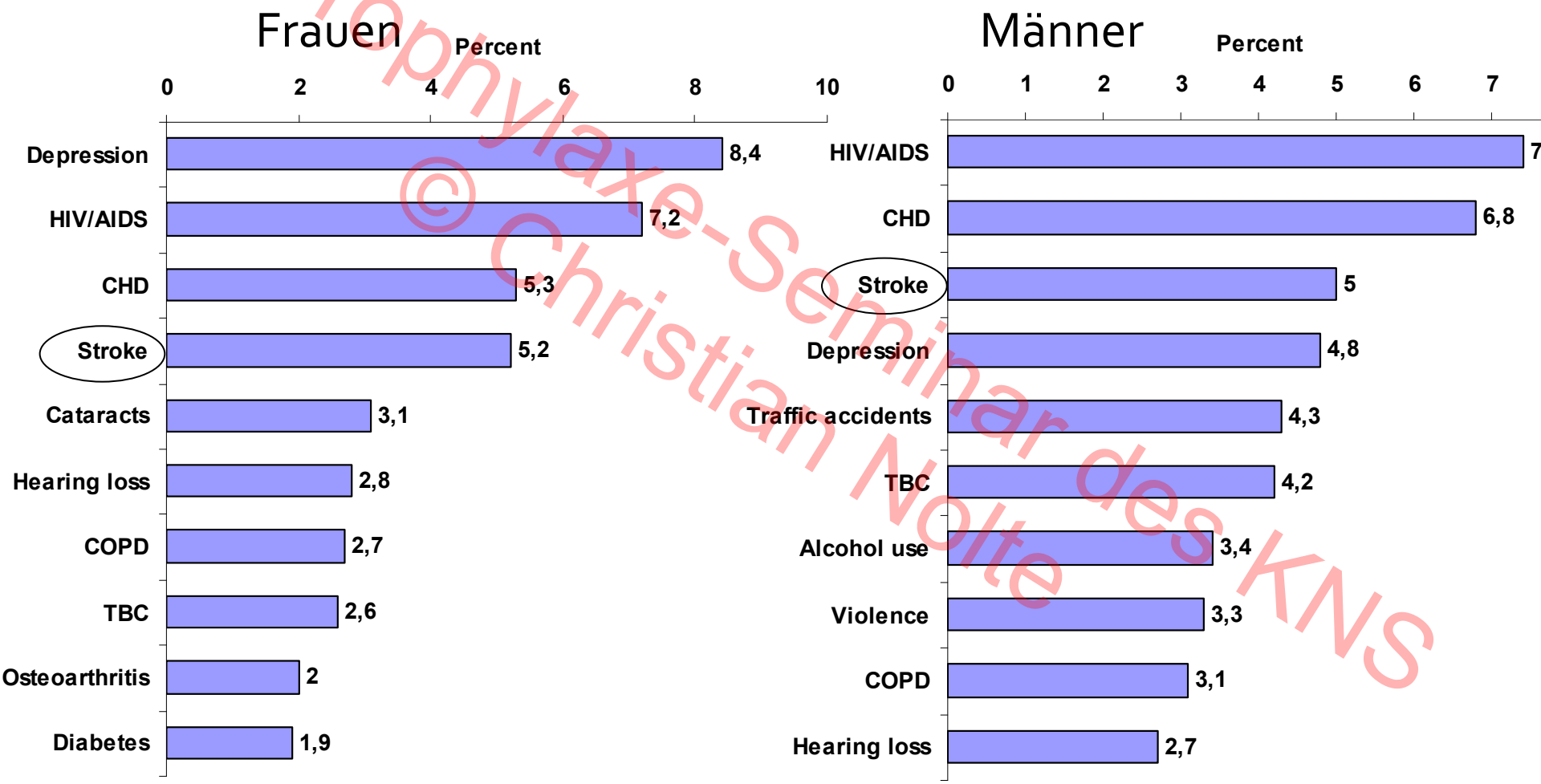
Turtzo LC and McCullough LD. Cerebrovasc Dis 2008; 26:462-474

- Daten aus epidemiologischen Beobachtungsstudien

5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

Ursachen für Behinderung - weltweit

Estimates of the WHO GBDS; percentage of DALYs lost due to the top ten diseases in men and women 15y and above

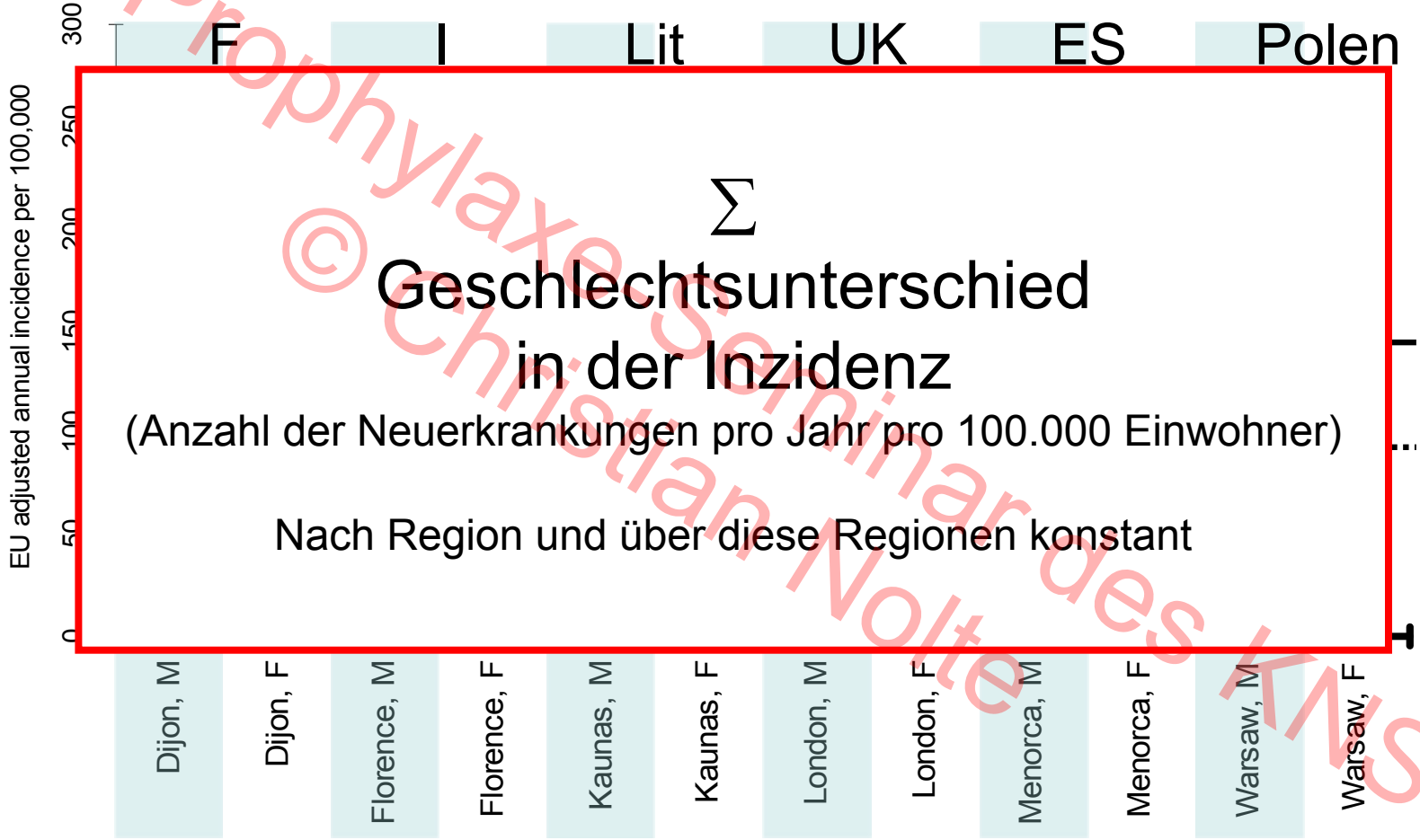


5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

Mackay J at al. The Atlas of Heart Disease and Stroke, WHO 2004

Schlaganfallinzidenz in Europa

European Stroke Registries Collaboration, 2004-2006



$\sum$

Geschlechtsunterschied in der Inzidenz

(Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr pro 100.000 Einwohner)

Nach Region und über diese Regionen konstant

Annual stroke incidence rate and 95% CI per 100,000 population adjusted to the European population for males (M) and females (F)
the line represents the mean annual incidence rate adjusted to the European population for all centers

——— **for men** ..... **for women**

5. Prophylaxe Seminar des KNS
© Christian Nolte

Heuschmann PU et al. Stroke 2009

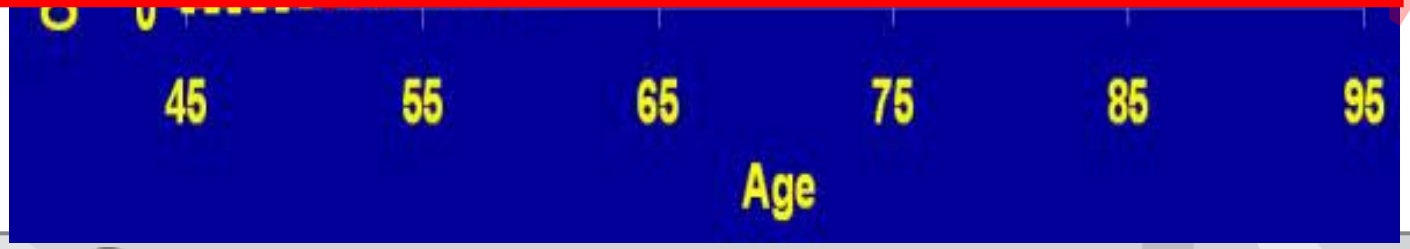
Schlaganfallrisiko – kumuliert für das Leben

Kumulative Inzidenz (wer hatte schon mal einen Schlaganfall), [stratifiziert nach Geschlecht, adjustiert für die Mortalität]

Σ

Das Alter ist relevant

Frauen <65 Jahre = niedrigere Inzidenz

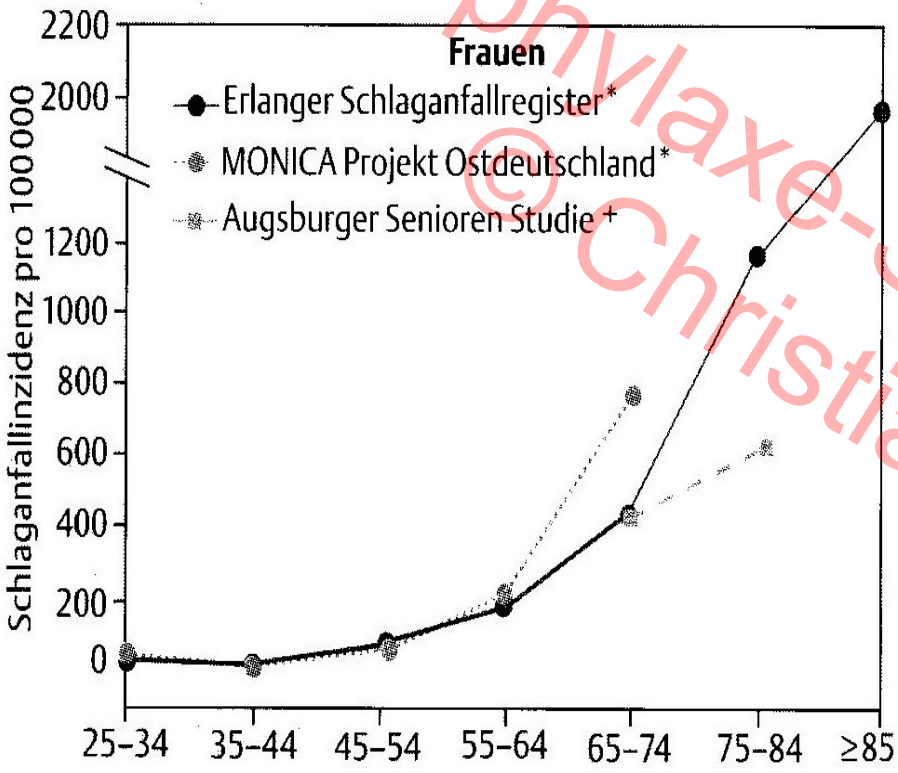


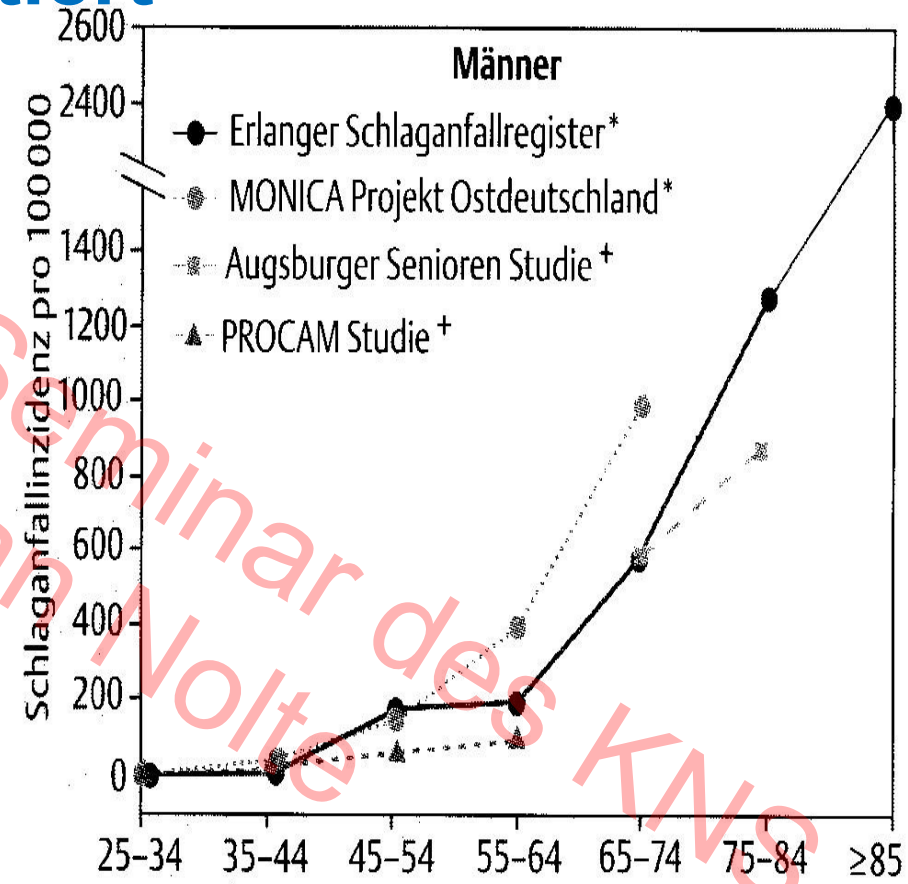
5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

Petrea Stroke 2009 – FRAMINGHAM and Offspring

Schlaganfallinzidenz in D

- altersadjustiert





5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

Berger K et al. DMW 2000
Kolominsky-Rabas PL et al. Stroke 1998

Outcome 3 Monate nach Schlaganfall

Riks-Stroke Register Sweden, 1872 men & 2483 women, 2006

Outcome	Sex	Proportion (%)	Age-adjusted OR	95% CI
90-day case fatality	Men	15.8		
				58
Institutio				50
Depende living				70
Speech				82
Self-rep				37
Self-rep				93

Σ

Unterschiede hinsichtlich Erkrankungsalter

und Prognose

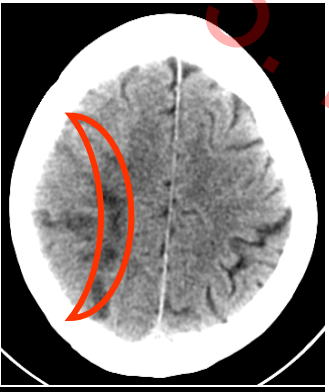
5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

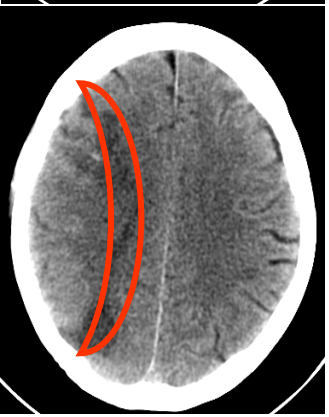
Eriksson M et al. Stroke 2009

Geschlechtsunterschiede beim Schlaganfall: Erklärungsansätze

5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

Schlaganfallgenese (2)





Heterogen

selten
z.B. H
dynan
Infark

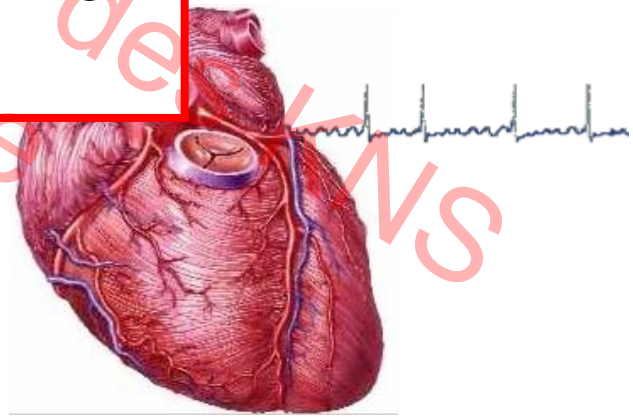
RER
(15%)

Σ

Ischämischer Schlaganfall
ist nicht gleich
ischämischer Schlaganfall

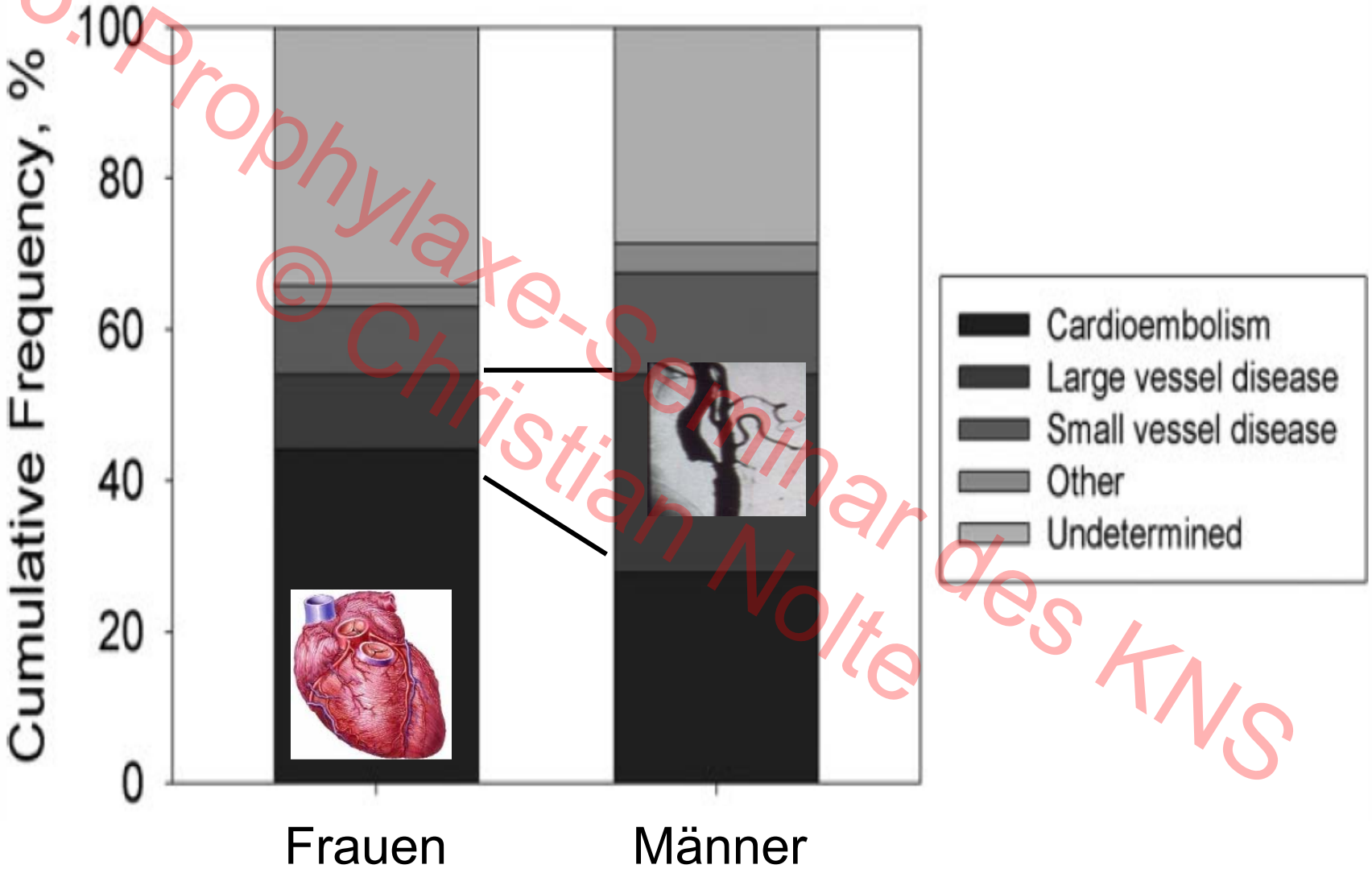
A
E

ALE
IE (20%)



5. Prophylaxe-Seminar der KNS
© Christian Nolte

Verteilung der Ätiologie



5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

christian.nolte@charite.de

Unterschiede bei Risikofaktoren

BIOMED II Stroke Project, 22 hospitals from 7 European countries

Variable	Males (n=2239)	Females (n=2260)	*P*
Mean±SD Age, y	69.2±12.1	74.5±12.5	<0.001
Living at home alone	20.6%	36.1%	<0.001
Instituti			<0.001
Atrial fi			<0.001
Hyperte			0.007
Diabet			0.536
Current			<0.001
Alcohol			<0.001
Previou			<0.001
Previou attack			0.084
Antihyp			<0.001
Anticoagulant therapy	4.0%	3.8%	0.747
Antiplatelet therapy	20.4%	16.8%	0.003
Prestroke Rankin Score (2-5)	22.9%	31.7%	<0.001

$\sum$

Unterschiede in der Pathophysiologie

und Risikofaktoren

5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

Kommt das zum Tragen?

Beobachtungen aus klinischen Studien

5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

Aspirin in der Primärprävention

5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

Frauen		Männer
WomensHS (♀)	**vs**	**PhysiciansHS (♂)**
Schlaganfall ↓		Schlaganfall Ø
Herzinfarkt Ø		Herzinfarkt ↓

Women´s Health Study: Ridker et al,. NEJM 2005; 352:1293ff

Physicians Health Study NEJM 1989;321:129ff

Sekundärprävention nach Schlaganfall

5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

Thrombozytenfunktionshemmer:

Pharmokokinetik ist geschlechtsspezifisch aber

Effektstärke der Therapie scheint ähnlich

OAK

Bis auf Unterschiede in der Anwendung (Frauen erhalten seltener (D)OAK)

Hinweise aus Subgruppenanalysen, dass Blutungsrate bei Frauen noch niedriger (DOAK)

Statine

Effekt scheint bei Männer größer zu sein

(Reduktion von Mortalität, MI, Schlaganfall bei Männern signifikant)

Bei Frauen signifikante Ergebnisse nur für ACS

-Allerdings auch deutlicher für Reduktion von Arteriosklerose

-Niedrigere Dosen? Dosiseffekt?

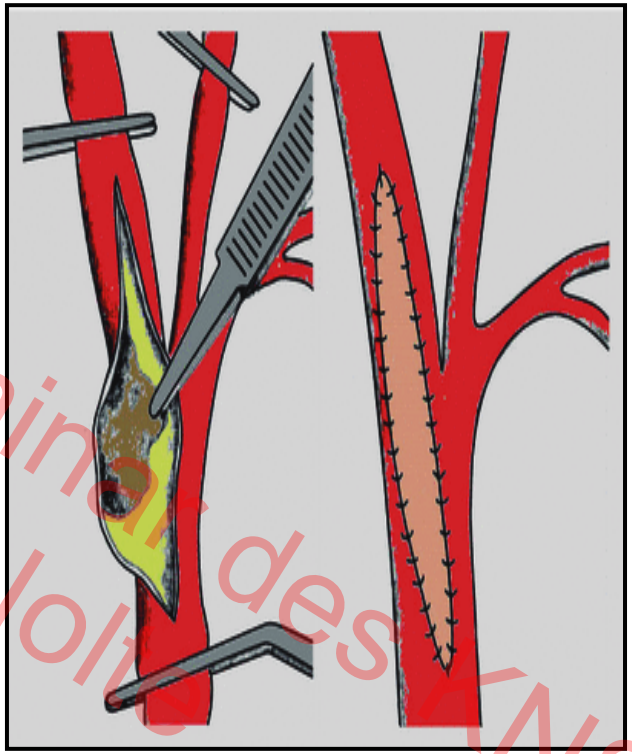
vonEuler M Clinical Gender Medicine Karger 2012

Dale KM, et al. Curr Med Res Opn 2007

Karotis-Operation bei Stenose (Endarteriektomie)

5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

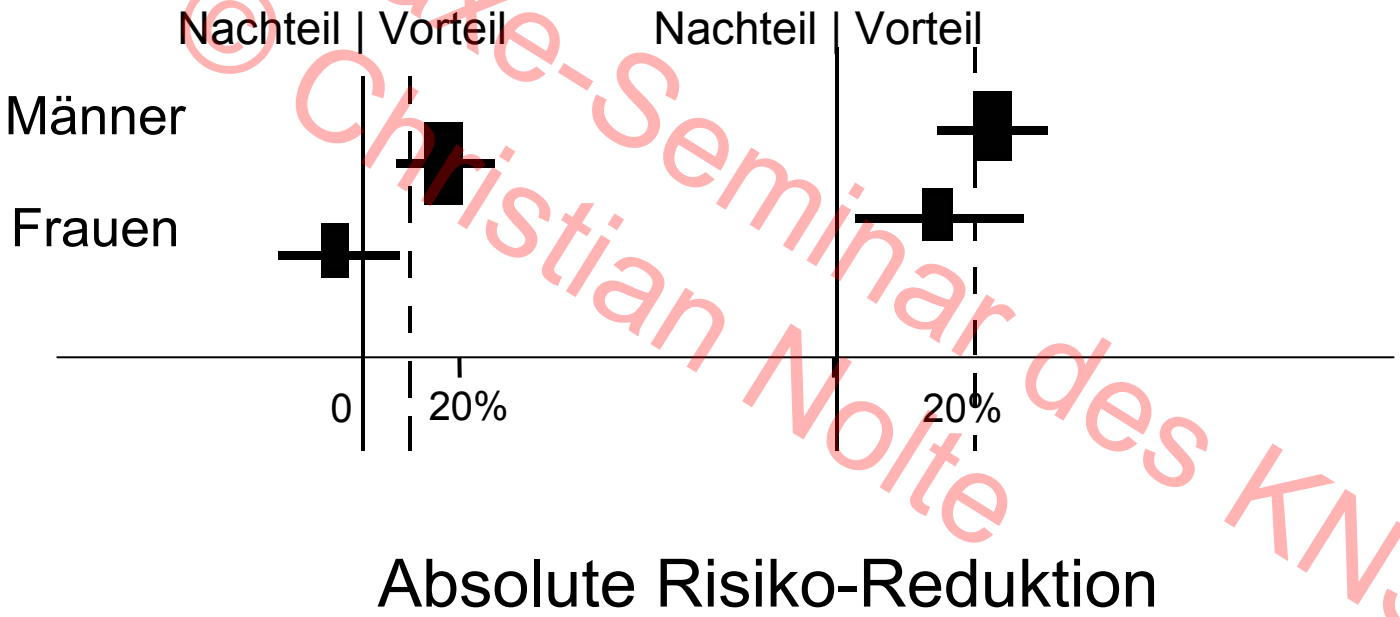
Stenose der A. carotis interna



Karotisoperation

Stenose mit Schlaganfall (symptomatisch)

NASCE-Trial **50 - 69 %** **≥ 70 % Stenosegrad**



Rothwell et al., 2004

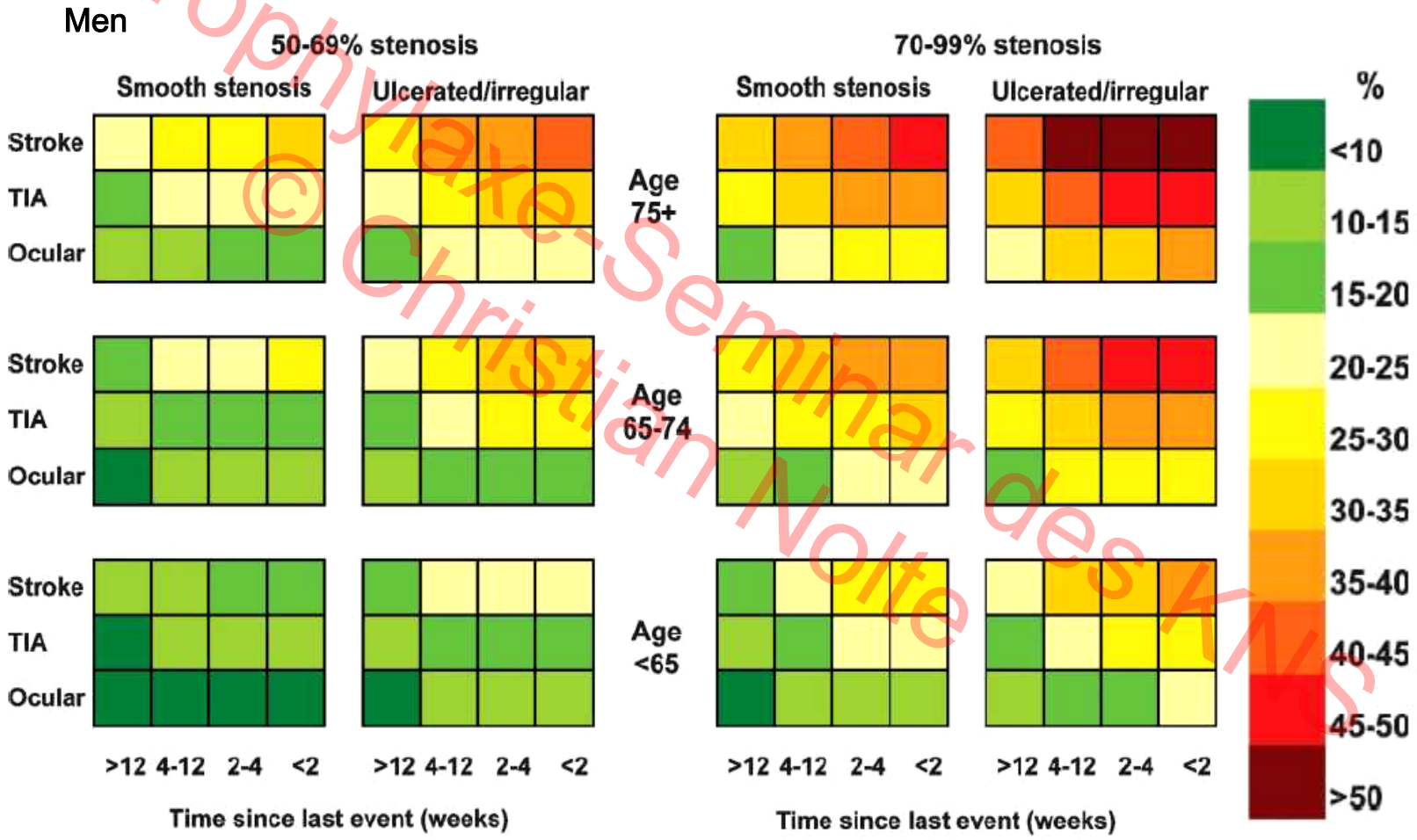
5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

christian.nolte@charite.de

Schlaganfall-Risiko bei *symptomatischer* Karotisstenose - multidimensional -

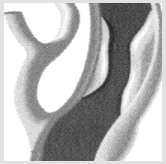
5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

Risiko über 5 Jahre basierend auf ECST Daten - Männer

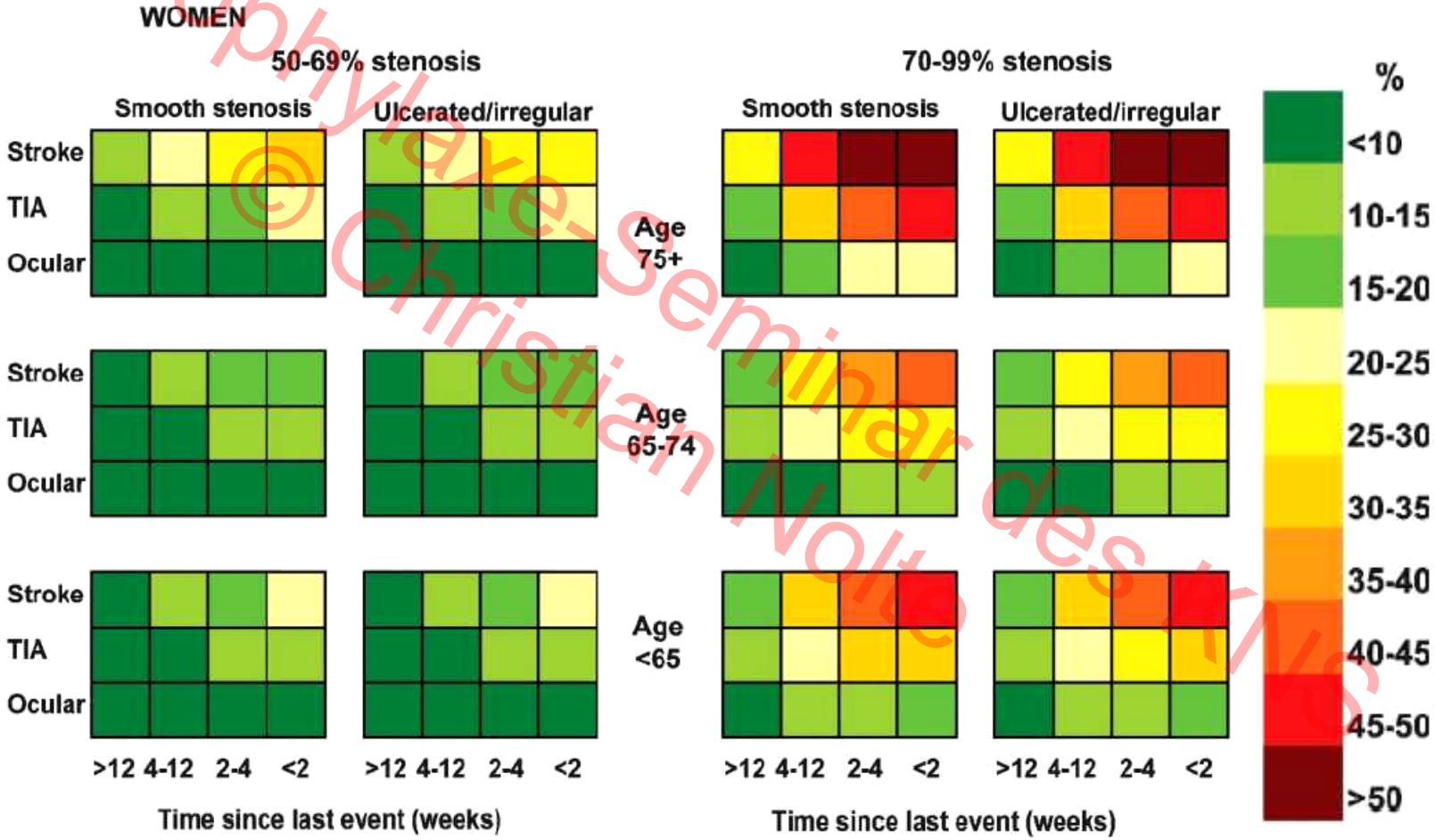


Rothwell, 2005

Schlaganfall-Risiko bei *symptomatischer* Karotisstenose - multidimensional -



Risiko über 5 Jahre basierend auf ECST Daten - Frauen



Rothwell, 2005

5. Prophylaxe-Seminar des KVs
© Christian Nolte

Karotisoperation

5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

Stenose (≥ 70%) ohne Schlaganfall (asymptomatisch)

Σ

ert)

Unterschiede in der Wirksamkeit von Therapie

Männer	**NNT 59**
Frauen	**NNT 125**

*MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group**

Lancet 2004; **363:** 1491–502

Wissen zum Schlaganfall

- Frauen können mehr Risikofakoren nennen

zumindest in „westlichen Ländern“:
USA, Canada, Dtschld., Süd-Korea, Australien

- Männer können mehr Risikofaktoren nennen

zumindest in der Türkei und Nigeria
-> Unterschiede haben einen kulturellen Kontext

- Innerhalb von Hochrisikogruppen verhalten sich Frauen eher wie empfohlen

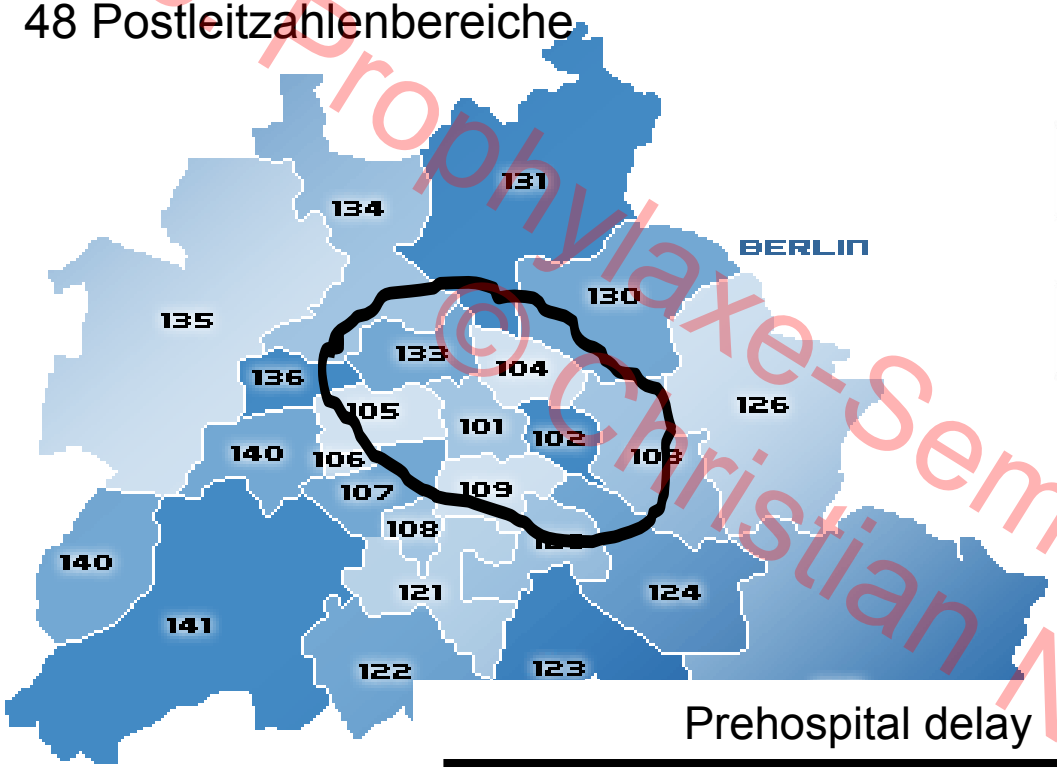
zumindest in Dtschld., USA, Schweden – nicht in Indien

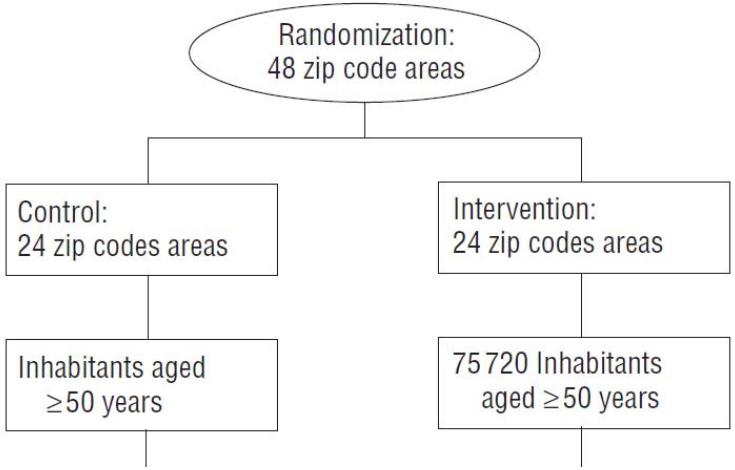
Nolte et al. Prev Med 2005

5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

Wer profitiert von Aufklärung?

48 Postleitzahlenbereiche



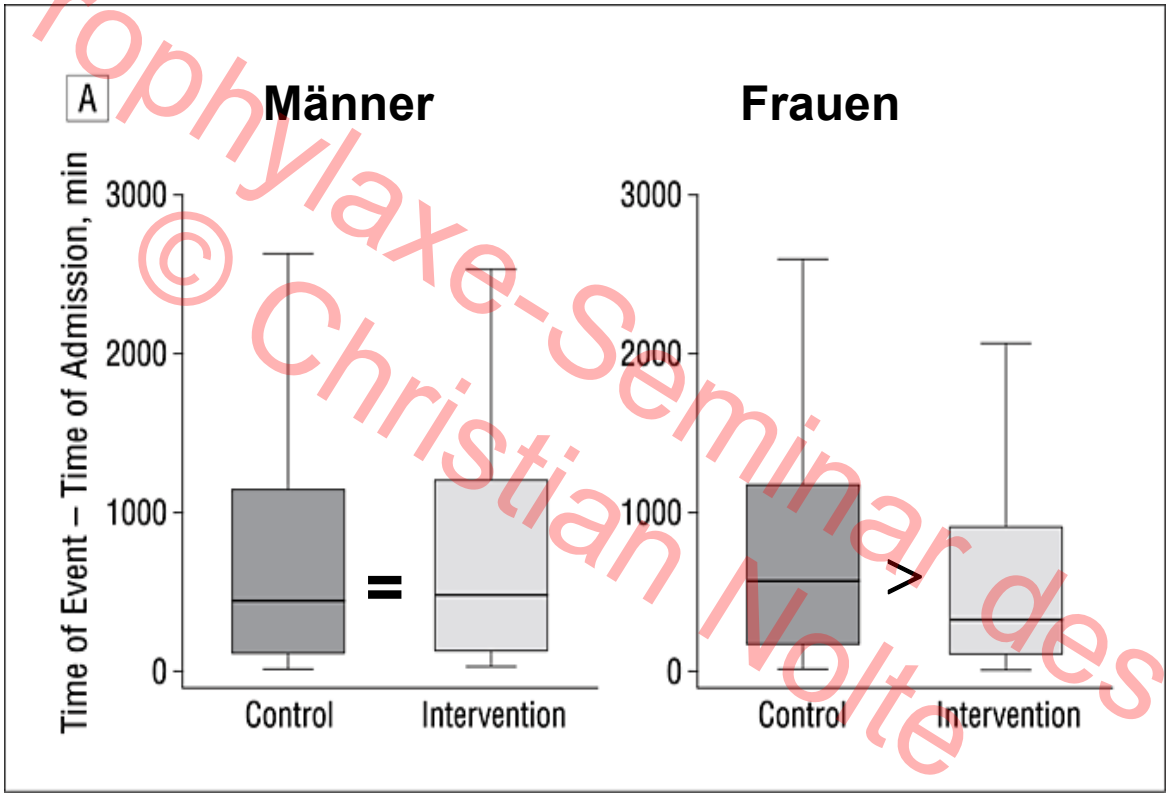


Prehospital delay	All (n=1186)	
	Control (n=630)	Intervention (n=556)
Adjusted geometric Mean (95%, CI)	414 (370-461)	378 (335-427)
Median [min]	514	399
<2h, %	22	26
<3h, %	28	34

5 Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

Erfolg einer Aufklärungskampagne in Bln.

Prähospitale Verzögerungszeit soll reduziert werden



Diese Populationsbasierte Aufklärungskampagne war mit kürzerer prähospitaler Verzögerungszeit assoziiert – aber nur bei Frauen

5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

Muller-Nordhorn J et al. Arch Intern Med 2009

geschlechterspezifische Unterschiede sind natürlich

- Schwangerschaft (Schlaganfallrisiko steigt)
  - Von 21/100.000 auf 34/100.000
  - Orales Ca2+ 1g/d
- Orale Kontrazeptiva

  (vor allem die Oestrogenhaltigen)
- Migräne (häufiger bei Frauen 3-4:1 und RR=2)
  - Also vorsichtig mit oralen Kontrazeptiva bei Frauen mit Migräne und Raucherinnen

5. Prophylaxe-Seminar des KNS © Christian Nolte

Beim ischämischen Schlaganfall

geschlechterspezifische Unterschiede bei

- Erkrankungsalter / Behinderung / Prognose
- Pathophysiologie und Risikofaktoren
- Wirksamkeit von Therapien
- (Laien-)Wissen und Handeln

5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

…vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

5. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian Nolte

CHARITÉ CAMPUS BENJAMIN FRANKLIN

LANGZEITBELICHTUNG
PETER LÜDEMANN